

## 第 23 回

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

## 講演集

# 反復磁気刺激法 臨床応用の 新たな展開

2012年11月8日 18:00～20:00

第42回日本臨床神経生理学会初日終了後

京王プラザホテル 南館 4階 扇(E会場)

〒160-8330 新宿区西新宿2-2-1



# CONTENTS

当番世話人

東北大学大学院医工学研究科  
リハビリテーション医工学分野

出江紳一

Page

---

## 1 論理的思考の神経基盤：経頭蓋磁気刺激を用いた研究

日本大学医学部  
脳神経外科学系 光量子脳工学分野

辻井岳雄

…………… 2

---

## 2 経頭蓋磁気刺激による神経興奮特性の変化

九州大学  
大学院システム情報科学研究所  
大学院システム生命科学府

伊良皆啓治 野嶋和久

…………… 4

---

## 3 4連発磁気刺激法による運動野固有リズムの検出

東京大学医学部附属病院 神経内科

花島律子

…………… 6

---

## 4 脳卒中後運動麻痺に対する両側反復経頭蓋磁気刺激法

東北大学大学院医学系研究科  
肢体不自由学分野

竹内直行 出江紳一

…………… 8

---

## 5 文献レビュー 2012

福島県立医科大学 神経内科学講座  
東京大学 神経内科

宇川義一  
寺尾安生

…………… 10

---

# 1

## 論理的思考の神経基盤： 経頭蓋磁気刺激を用いた研究

日本大学医学部  
脳神経外科学系 光量子脳工学分野 辻井 岳雄

---

近年の脳画像研究では、視覚や聴覚のような比較的単純な認知機能だけでなく、論理的思考や意思決定のような複雑な高次機能の神経基盤の解明が進んでいる。今回の研究会では、論理的思考の神経機構について反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を用いて調べた一連の実験結果について発表した(詳細についてはTsuji et al., 2010, 2011を参照)。特定の脳部位に低頻度(約1Hz)のrTMSを約10分間与えると、その脳部位の活動が一時的に低下することが知られている(Robertson et al., 2003)。この性質を利用して、下前頭回(inferior frontal gyrus)と上頭頂小葉(superior parietal lobule)の活動を一時的に抑制したときの推論課題の成績を調べた。

推論課題として定言的三段論法の課題を用いた。第一に、意味内容を伴う三段論法(ソクラテスは人である／人は死ぬ／∴ソクラテスは死ぬ)と、抽象的な三段論法(AはBである／BはCである／∴AはCである)の成績を比較検討した。その結果、上頭頂小葉をTMSで抑制すると、意味的推論の成績には影響しないが、抽象的推論の成績を著しく低下させることが明らかになった。第二に、推論の正しさと意味内容の正しさが一致していない推論問題(不一致問題)の成績は、右半球の下前頭回を抑制すると著しく低下することが明らかになった。右半球の下前頭回は、意味処理を抑制して適切な推論を行うときに重要な役割を果たすことが考えられる。

これらの実験結果は、推論の二重過程モデル(dual-process theory)により統一的に説明することができる。二重過程モデルは、論理規則や確率理論に基づく分析的思考(analytic system)と、常識・気分・個人的経験などに基づく直感的思考

---

(heuristic system)という2つの思考システム間の相互作用を通じてヒトの推論が行われることを提案している。上頭頂小葉は分析的思考システムの活動と関わりがあり、この脳部位をTMSで抑制すると抽象的な推論課題を遂行できなくなる。一方、右下前頭回はヒューリスティクスの抑制に関わり、この脳部位をTMSで抑制すると不必要な意味情報の処理を抑制することができなくなるために不一致問題の推論成績が低下することになる。

本研究の結果は、論理的推論の神経基盤の解明にTMSが有効な実験アプローチになり得ることを示している。しかし、論理的推論の神経基盤の研究はまだ始まったばかりで今後のさらなる研究の継続が必要とされる。

#### 引用文献

- Robertson, E.M., Theoret, H., & Pascual-Leone, A., 2003. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 948-960.
- Tsujii, T., Masuda, S., Akiyama, T., & Watanabe, S., 2010a. The role of inferior frontal cortex in belief-bias reasoning: an rTMS study. *Neuropsychologia*, 48, 2005-2008.
- Tsujii, T., Sakatani, K., Masuda, S., Akiyama, T., & Watanabe, S., 2011. Evaluating the roles of the inferior frontal gyrus and superior parietal lobule in deductive reasoning: an rTMS study, *Neuroimage*, 58, 640-646.

---

## 2

# 経頭蓋磁気刺激による 神経興奮特性の変化

九州大学  
大学院システム情報科学研究所  
大学院システム生命科学府

伊良皆 啓治 野嶋 和久

---

### 【はじめに】

反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)が神経の興奮特性を変化させることはよく知られている。運動野に刺激を与えた場合、1Hz以下の低頻度刺激では抑制効果が、5Hz以上の高頻度刺激では促進効果が生じることが、MEPの測定によって得られている。このとき、刺激の効果は、磁気刺激の刺激強度や刺激の回数など刺激パラメータによって異なる。一般的に、刺激の強度が大きく、刺激の回数が増えるほどその効果は大きくなると考えられる。しかし、刺激パラメータと刺激の効果との関係は十分には明らかになっていない。ここでは、1HzのrTMSにおいて、刺激の強度、刺激回数を変化させ、これらのパラメータと刺激の効果との関係、MEPを測定することによって求めた。さらに、この関係から刺激の効果を予測するモデル式を求めた。

### 【方法】

左半球の第一次運動野に刺激強度の異なるrTMSを与え、刺激条件と刺激効果の関係を調べた。刺激強度を各被験者の安静時運動閾値の85%、100%または115%とし、1Hzの周波数で一つの条件に対し、合計1800発のrTMSを与えた。刺激200発毎にMEPを計測し、MEPのピーク間の振幅を求めた。MEPは安静状態で4秒毎に120% RMTの強度で10回のTMSを与えることで計測を行った。10個のMEPのピーク間の振幅を算出し、20～3000 $\mu$ Vの振幅のデータを解析対象として用いた。標準偏差を算出し、標準偏差の2倍以上の振幅値のデータを外れ値として取り除いた。最後に処理を行ったデータに対し再度波形の加算を行いピーク

間の振幅値を求めた。被験者は10名(全員右利き 男性8名、女性2名 22歳-32歳)。

### 【結果および考察】

図1に刺激回数とMEPの振幅変化を示す。115% RMTの刺激条件では、200発刺激後からMEPの振幅が約40%減少し、その後1800発刺激後の約60%減少までゆるやかに減少している。そのほかの刺激条件においては、200発刺激後では振幅の減少はほとんどみられないが、パルス数を増やすことでMEPの振幅が減少することが確認され、1800発刺激後には約40%まで減少した。

これらのグラフから、刺激の強度と刺激回数、MEPの振幅変化の関係を重回帰分析によって求めた。

$$Y = -1.898 * X1 - 8.369 * 10^{-6} * X2^2 + 169.698 \dots (1)$$

ここで、YをMEPの振幅変化[%]、X1を刺激強度[% RMT]、X2を刺激数[pulses]とする。分散分析の結果このモデルは有意水準1%以下で妥当であることが示された(F=78.524, p<0.001)。調整済み決定係数R<sup>2</sup>=0.856より刺激強度と刺激数でMEPの振幅変化の85.6%を予測できる。

この式を図で表すと、図2の様になる。図2より、例えば、MEPの振幅を100% RMTの強度のrTMSを用いて30%減少させたい時、必要なパルス数は1088パルスと定まる。

本モデル式を用いることにより、ある特定の刺激効果を得たいときに、刺激強度を定めれば、適切な刺激回数が、刺激回数を定めれば適切な刺激強度を求めることができる。

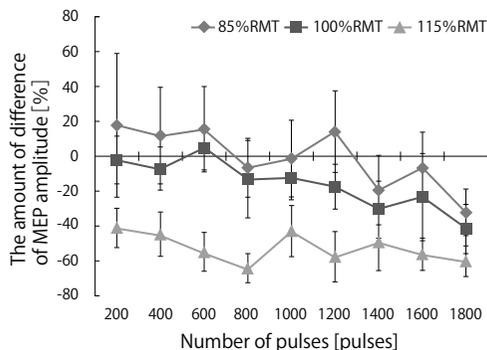


図 1

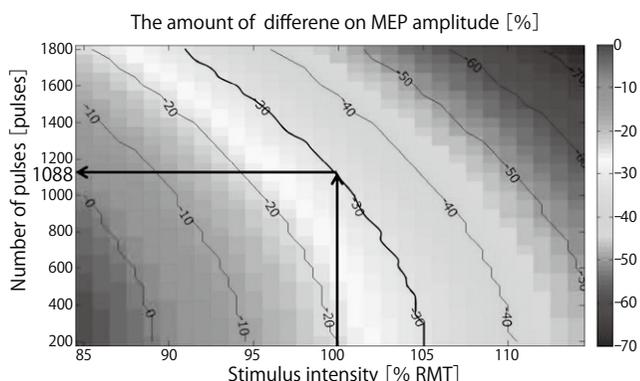


図 2

---

# 3

## 4 連発磁気刺激法による 運動野固有リズムの検出

東京大学医学部附属病院 神経内科 花島 律子

---

ヒトの脳の各部位は、神経細胞の種類や活動の性質によって種々の周波数の固有リズムを有すると考えられ、運動野のlocal field potential(LFP)では $\alpha$ 帯域(8-12Hz)、 $\beta$ 帯域(13-30Hz)、 $\gamma$ 帯域(30Hz以上)が運動の遂行の過程に応じて記録される。通常、リズムの研究にはLFP記録が用いられるのみであるが、外的刺激を与えても刺激された神経細胞群がもつ固有のリズムがリセットされることで、強調され検出できる可能性がある。固有リズムに同期したりズムで外的刺激をあたえると、より固有リズムの周波性が強調されるのではないかと考えられる。今回、我々は外部から一定のリズムで刺激を運動野に与えることで、運動野の外的刺激に同期しやすいリズムの検出を試みた。

外的刺激として4発の運動野の経頭蓋的磁気刺激法(TMS)を用いた。随意収縮時閾値の少し上(安静時運動閾値以下)の強度の条件刺激を3発と、対側手内筋に運動誘発電位(MEP)を誘発する試験刺激を、5-100msの等間隔の刺激間隔(ISI)で与え、条件刺激有無によるMEPの振幅の変化を分析した。健常被験者ではISI7-8msと25msでMEPの振幅の促通効果がみられた。ISI7-8msの促通効果は、条件刺激を安静時閾値直下の強めの強度の一発刺激によっても誘発されたが、25msの促通は生じず、ISI25msの促通は3発刺激を繰り返したことで生じる効果と考えられた。また、最後の刺激間隔を変化させるとこの促通は失われ、25msの等間隔(40Hz)の刺激であることが重要であると考えられた。このことから、運動野は40HzのTMSに同期しやすい性質を持つと推察された。TMSによって刺激された介在ニューロンなどが40Hzの固有リズムを有する可能性が考えられ、これは

---

動物での知見と一致していた。

この方法を皮質性ミオクローヌスに応用した。皮質性ミオクローヌスでは、ISI25ms (40Hz) の促通効果はみられなかった。その代り、健常者ではみられないISI40ms (25Hz)で促通効果が生じていた。皮質性ミオクローヌスでは運動野内のGABA系介在神経の機能異常が存在するとされるが、このため介在神経のネットワークにより生じるとされる $\gamma$ 帯域のリズムが減弱し、錐体細胞の活動を反映する $\beta$ 帯域の活動が増強している可能性が考えられた。この結果は皮質性ミオクローヌスではlocal field potentialで $\beta$ 帯域の活動が亢進しているという報告と合致した。

この方法により外的刺激に同期しやすい運動野内のリズム特性の変化を検出できる可能性があると思われる。

#### 引用文献

1. Hanajima, R. et al. Forty-hertz triple-pulse stimulation induces motor cortical facilitation in humans. *Brain Res.* 2009; 1296: 15-23.
2. Hanajima, R. et al. Triad stimulation frequency for cortical facilitation in cortical myoclonus. *Mov Disord.* 2011; 26 (4): 685-90.

---

# 4

## 脳卒中後運動麻痺に対する 両側反復経頭蓋磁気刺激法

東北大学大学院医学系研究科  
肢体不自由学分野

竹内 直行 出江 紳一

---

頭皮上から刺激を行い大脳皮質の興奮性を人工的に変化させる技術は非侵襲的脳刺激(Non-invasive brain stimulation: NIBS)と総称され、主に反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)と経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)が用いられている。パーキンソン病、慢性疼痛、うつ病など中枢性疾患に対する治療応用が報告され、リハビリテーション分野においては脳卒中後運動麻痺に対する治療法が注目を集めている。

脳卒中後には錐体路障害だけでなく、両側半球間のバランス不全および健側肢代償による健側半球興奮性増大のため、健側運動野から障害側運動野への脳梁抑制が相対的に過剰な状態となり運動麻痺に悪影響を及ぼす。この両側半球間対立モデルから抑制性rTMSを用い健側運動野の興奮性を低下、または興奮性rTMSを用い障害側運動野の興奮性を増加させ運動麻痺改善を促す方法が考案されている。rTMSが障害側半球の興奮性を増加させ運動機能改善及び運動訓練効果を促進させるだけでなく、両側半球間および障害側半球間の神経ネットワークを調整し、脳卒中後に生じる不適切な可塑性を減少させることも脳卒中後運動麻痺を改善させる重要なメカニズムである。

興奮性rTMSは刺激部位である障害側運動野の解剖学的変化に効果が大きく左右される一方、抑制性rTMSは効果が均一である可能性が高い。しかしながら抑制性rTMSは両側運動に関与している脳梁抑制を低下させる作用を持つため、一過性ではあるが両側運動を悪化させる。脳波コヒーレンスの研究から抑制性rTMS後の両側運動機能は両側半球間の機能結合だけではなく、障害側運動野と

---

補足運動野の機能結合とも正の相関を認めていた。このことから障害側運動野を活性化させることで抑制性rTMSによる両側運動機能低下が防止できる可能性があり、抑制性rTMSに加え興奮性tDCSを障害側運動野に行い両側運動機能の変化を検討した。抑制性rTMSと興奮性tDCSを用いた両側NIBSでは障害側半球への脳梁抑制の低下及び両側運動機能の悪化は認めず、興奮性tDCSが障害側運動野の皮質内抑制性介在神経を活性化させ、抑制性rTMSによる脳梁抑制減少を防いだと考えられた。また抑制性rTMSは障害側半球への脳梁抑制と脳梁抑制比(健側から障害側/障害側から健側)を減少させるが、両側NIBSは障害側半球への脳梁抑制を減少させず脳梁抑制比のみを減少させた。抑制性rTMSと両側NIBSがともに麻痺側機能を改善させることから、単に健側半球から障害側半球への脳梁抑制を減少させるだけではなく、脳卒中後の両側半球間のバランス不全を改善することが麻痺の回復に重要であると考えられた。さらにrTMSを用いた両側NIBSは障害側運動野の脱抑制を誘導し片側rTMSよりも運動麻痺を大きく改善させる。このように両側NIBSは抑制性rTMSによる両側運動機能悪化を防止できるだけではなく、脱抑制による可塑性促進により脳卒中後運動麻痺を改善させる作用を持つ。

Meta-analysisから抑制性rTMSは興奮性rTMSより運動麻痺改善効果が高い可能性が示されたが、年齢・発症期間・障害部位・運動麻痺の程度によるNIBS効果の違いについては解明されていない。tDCSを含めた脳卒中後運動麻痺に対する最適なNIBS刺激方法は不明であり、現時点ではrTMS・tDCSおよび抑制性・興奮性NIBSの特性を考慮しながら臨床場面でNIBSを実施する必要がある。運動訓練との併用に留まらず、リハビリ分野で研究がすすんでいる強制使用・ロボット訓練・神経ブロック・神経筋刺激手法との併用も報告され始めており、大脳皮質興奮性を人工的に変化させることが可能なNIBSとリハビリテーション手法を併用し可塑性を促進することで脳卒中後運動麻痺を大きく改善することが期待される。

# 5 文献レビュー 2012

福島県立医科大学 神経内科学講座 宇川 義一

東京大学 神経内科 寺尾 安生

経頭蓋磁気刺激(TMS)、経頭蓋直流電流刺激(tDCS)の研究は全体としてはその数がさらに増加した。この一年の傾向としてTMSを用いた研究が相変わらず大多数を占める一方で、tDCS単独あるいは他の手法とtDCSを組み合わせた研究が急速に増えてきているのが特徴である。またTMSを用いた研究でも、これまで確立されてきた手法を組み合わせた検討が多くなされている(図1)。そのうち重要と思われるもの、注目されるものを中心にとりあげ解説する。

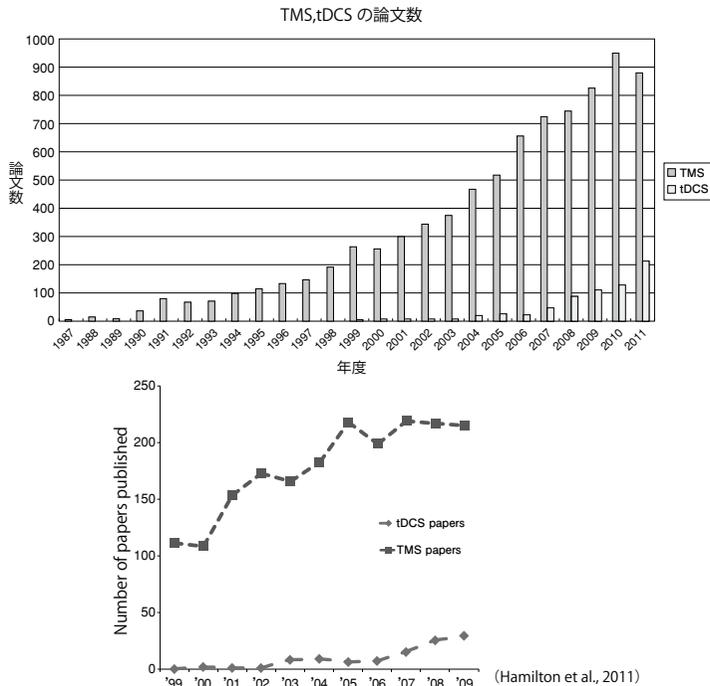


図 1

---

## 【基礎的研究】

TMSを用いた研究ではPaired associative stimulationの皮膚刺激として、Laserを用いた痛覚刺激によりLTP様の可塑性を運動野に誘導することができることが示された(Suppa et al)。この効果はmemantine投与により消失することから、NMDA受容体を介する運動野可塑性と考えられた。

補足運動野(SMA)の磁気刺激とそれに続いて運動野(M1)の磁気刺激をペアにして組み合わせることにより、SMAからM1への機能的連関connectivityを検討した研究もある(Arai et al, Shirota et al)。両研究ともSMAからM1に向かうconnectivityは主として興奮性であり、一部運動野内の興奮性介在ニューロンを介するものと報告している。

またTBSの効果に個人差があることに注目した研究もある。TBSにより誘導される運動の可塑性は、TMSにより誘発される運動誘発電位の潜時と相関していることから、どのような運動野内の回路によってMEPが誘発されるかによって運動野の可塑性誘導の程度が大きく変わることも示された(Hamada et al)。

3発の磁気刺激を組み合わせSICI、SAIなどの皮質内の介在ニューロンを介する回路同士の相互の影響を検討した研究も行われている(Ni et al, Shirota et al, Tsutsumi et al)。tDCSが磁気刺激によって運動野より誘発されるI waveに及ぼす影響を検討した研究(Lang et al)や、片側の半球のみならず両側大脳半球の運動野に同時にtDCSをおこなった場合の効果をみた研究もある(Mateos et al)。

rTMSとtDCSを組み合わせた研究としては、theta burst stimulation(TBS)により誘導される運動の可塑性は、同時にtDCSを行うことにより、増強されたり、抑制されたりするとする報告がある(Hasan et al)。

またtDCSとTMSを組み合わせた研究としては、tDCSを小脳の上で行うと、ISI=25msで行ったPASによって誘導された運動野のLTP様の可塑性が消失することが示された(Hamada et al)。

負の感情(Koganemaru et al)や金銭的報酬(Thabit et al)が運動野の可塑性に及ぼす影響を検討した研究もある。

## 【臨床的研究】

TMSを用いた臨床例の検討としては、常染色体劣性遺伝形式をとり発達障害、hypotonia、精神発達遅滞、失調、てんかんをきたす疾患であるsuccinic

semialdehyde dehydrogenase (SSADH) の症例で long interval intracortical inhibition (LICI) や cortical silent period が正常より有意に低下 (短縮) していることから、この疾患でおかされる GABA<sub>B</sub> 受容体を介する皮質内回路の興奮性が異常になっていることが確かめられた (Reis et al)。

進行性核上性麻痺における運動野の可塑性の異常に関する報告もある (Conte et al)。

連続磁気刺激 (rTMS) の治療面への応用としてうつ、失語、tinnitus、spatial neglect、タバコの嗜癖の治療に関する報告がある。うつの治療と神経機能画像を組み合わせた検討なども見られる (Hernández-Ribas et al, Kito et al) (図2)。

たばこと可塑性 結果のまとめ

	tDCS LTP	PAS LTP	tDCS LTD	PAS LTD
非喫煙者	消失 ↓	少し長引かせる ↑	減少 ↓	減少 ↓
喫煙者	消失していたものが回復 ↑	消失していたものが回復 ↑	減少 ↓	減少 ↓

ニコチンの作用は、アセチルコリンを介して細胞にカルシウムを流入させることによると言われている。

ニコチンにより、LTP が誘導されると言う報告もある。

図 2

tDCS については、visual memory、洞察力、運動学習といった様々な認知機能に影響を与える、さらには改善させるという報告が多く見られるようになった。臨床面では片頭痛、dysphagia、失語、うつ病の治療が検討されている。

個人的な印象であるが、図3に示すように、可塑性を誘導する刺激法により誘導効果の安定性に大きな差があると思われる。

Motor cortical plasticity in basal ganglia disorders or movement disorders. Basal Ganglia 2:119-121, 2012 (Ugawa)

この前の論文で指摘された様々なファクターの他に可塑性誘導法の効果の安定性にも差がある

刺激法	随意収縮による外乱	BDNF polymorphism	Inter-individual variability
TBS	効果消失	影響有り	大きい
tDCS	?	?	大きい
QPS	ほとんど受けない	影響なし	安定

図 3

---

## 「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」

---

### 代表世話人

辻 貞俊 (国際医療福祉大学)

### 世話人

出江紳一 (東北大学)	上野照剛 (九州大学)	宇川義一 (福島県立医科大学)
大石 実 (日本大学)	大平貴之 (慶應義塾大学)	河村弘庸 (東京クリニック)
鬼頭伸輔 (杏林大学)	幸原伸夫 (神戸市立医療センター 中央市民病院)	小森哲夫 (国立病院機構 箱根病院)
辻 貞俊 (産業医科大学)	土井永史 (茨城県立こころの 医療センター)	飛松省三 (九州大学)
根津敦夫 (横浜療育医療 センター)	花島律子 (東京大学)	藤木 稔 (大分大学)
町田正文 (国立病院機構 村山医療センター)	三國雅彦 (国際医療福祉大学)	森田 洋 (信州大学)
安原昭博 (安原こども クリニック)	柳澤信夫 (東京工科大学)	山本隆充 (日本大学)

### 顧問

片山容一 (日本大学)	木村 淳 (Iowa大学)	古賀良彦 (杏林大学)
祖父江逸郎 (名古屋大学)	滝川守国 (鹿児島精神衛生協会)	玉置哲也 (愛徳医療福祉 センター)
橋本隆男 (相澤病院)	廣瀬源二郎 (浅ノ川総合病院)	本間三郎 (千葉大学)
松岡成明 (昭和病院)	萬年 徹 (三井記念病院)	

### 事務局

福島県立医科大学医学部神経内科学講座・宇川義一

(2013年8月現在)

---

第23回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会講演集

「反復磁気刺激法臨床応用の新たな展開」

2013年10月18日発行

編 集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

発 行：エーザイ株式会社

制 作：株式会社 錦光社

